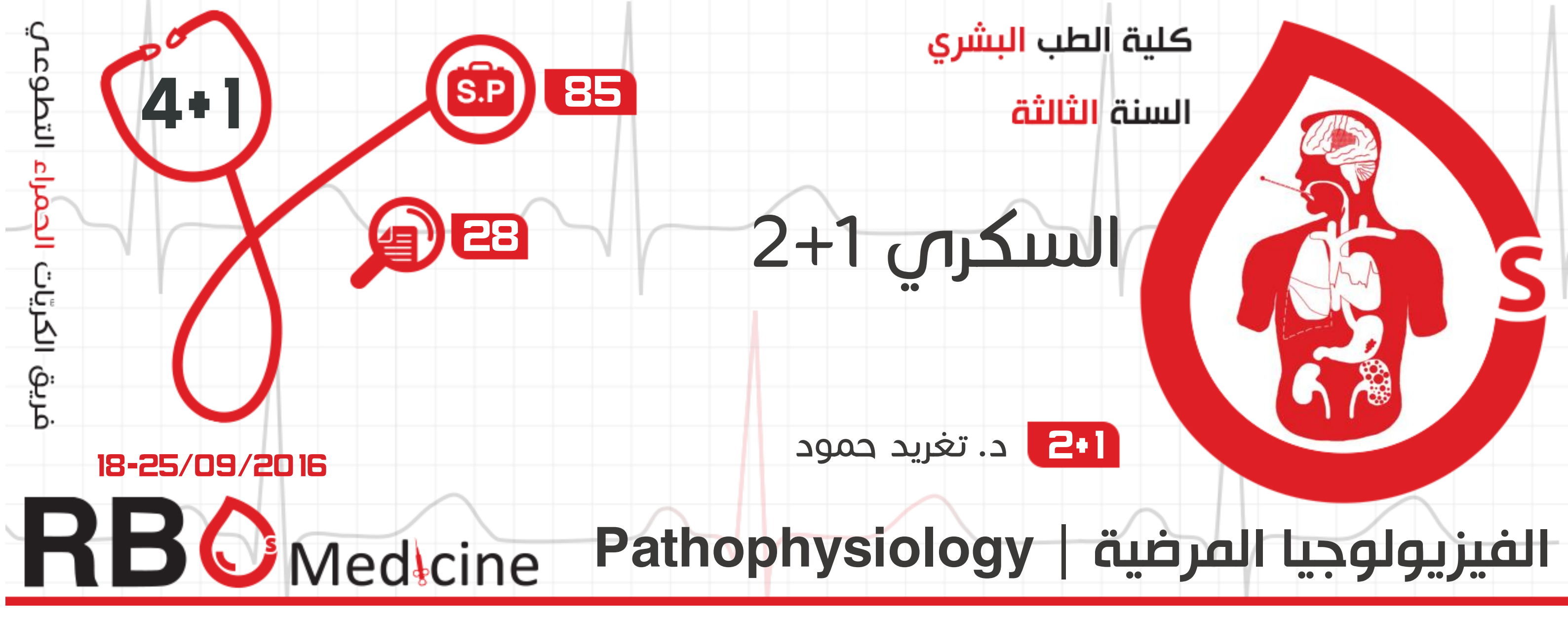


السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نبدأ معكم مشوارنا في مادة الفيزيولوجيا المرضية مع قسم الدكتورة تغريد حمود بقسم الغدد، حيث سنبدأ بتناول البنكرياس وأحد أهم أمراض الغدد الصم ألا وهو السكري، نأمل أن نوفق في إيصال المعلومة بشكلها الأمثل والأدق، ونرجو أن تنال محاضراتنا على رضاكم.

في حال واجهتكم أي استفسارات فلا تترددوا في سؤالنا

إن أحسنا فمن الله، وإن أسأنا فمن أنفسنا...

باسم الله نبدأ *_* 3>

الفهرس





لتحميل المحاضرة

آلية إفراز الأنسولين من خلايا بيتا

- تمتلك خلايا بيتا عدداً كبيراً من ناقلات الغلوكوز (GLUT 2) التي تحدّد معدل تدفق السكر إلى داخل الخلايا حسب المستويات الفيزيولوجية، حيث أنّ هذه الناقلات غير معتمدة على الأنسولين.

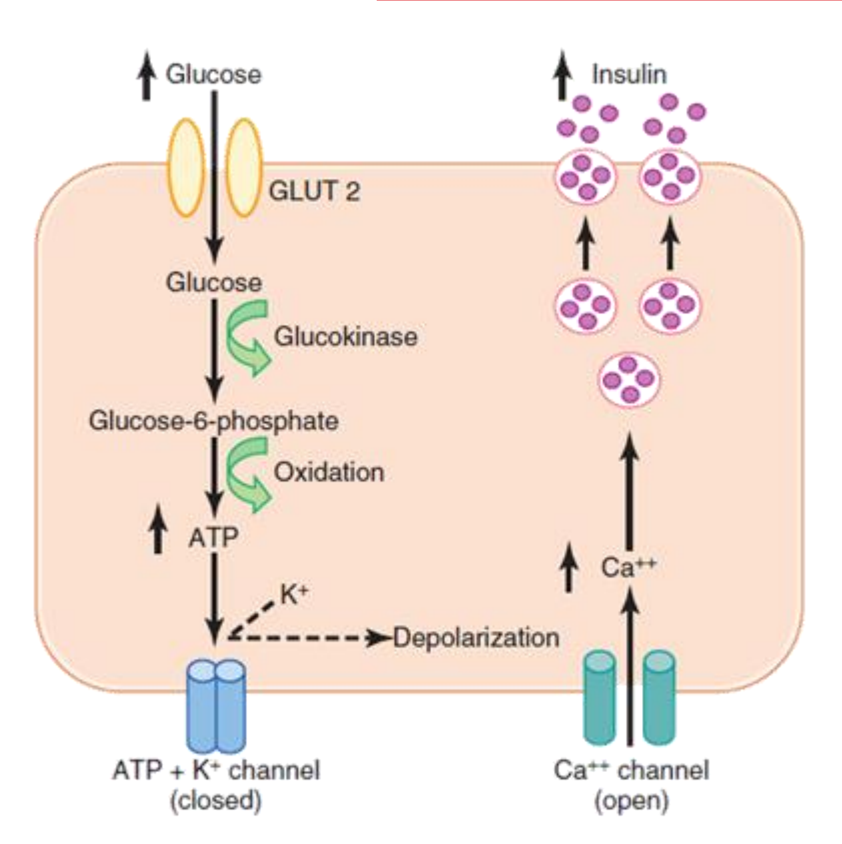
تذكّر:

- ناقلات الغلوكوز GLUT4 الموجودة في النسيج الشحمي والعضلات معتمدة على الأنسولين.
- ناقلات الغلوكوز GLUT2 الموجودة في البنكرياس والكبد غير معتمدة على الأنسولين.

- يخضع الغلوكوز في الخلايا بيتا (كما في الكبد) للفسفرة بتدخل إنزيم الغلوكوكيناز، (أما في الأنسجة الأخرى فتتم العملية بتدخل إنزيم الهيكسوكيناز)، ينتج عن هذه الفسفرة الغلوكوز-6-فسفات.

تهدف عملية الفسفرة هذه إلى حجز الغلوكوز في الخلية ومنع انتشاره بشكل عكسي.

- يتأكسد الغلوكوز-6-فسفات بدوره إلى الأدينوزين ثلاثي الفسفات ATP.
- يقوم الـATP بتثبيط قنوات البوتاسيوم ويغلقها مسبباً زوال استقطاب الغشاء الخلوي وفتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج.
- يؤدي تدفق الكالسيوم لداخل خلايا بيتا إلى تحرُّك الحويصلات الحاوية على الأنسولين واندماجها مع الغشاء الخلوي وإفراز الأنسولين إلى السائل خارج الخلوي.





التنظيم الهرموني لاستقلاب السكريات

- يسيطر على استقلاب السكريات بشكل أساسي **العلاقة الكمية بين الأنسولين والغلوكاغون** المنتجين من البنكرياس.

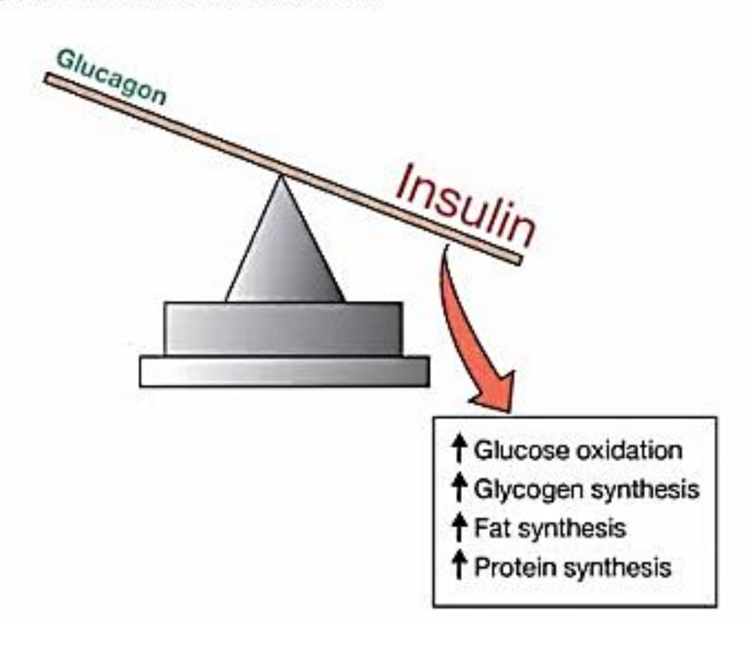
ستتناول التنظيم الهرموني في عدة حالات:

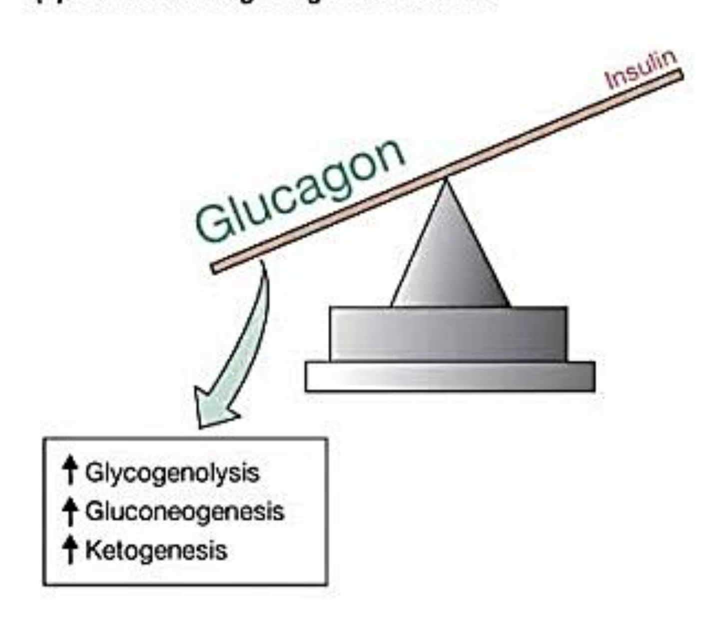
1. الطبيعية.
2. الصوم.
3. التغذية.
4. الشدة.

في الحالة الطبيعية

ارتفاع غلوكوز الدم:

- ↑ يكون عمل **الأنسولين** مسيطراً وإفراز **الغلوكاغون** مُثبَّطاً.
- ↑ يتفعل **خزن الطاقة** تحت تأثير الأنسولين حيث يزداد قبط الغلوكوز ويتم اختزان الغلوكوز الزائد على شكل **غليكوجين** ضمن الكبد، كما يزداد بناء وتركيب **البروتينات** ضمن العضلات، وخزن **الشحوم** ضمن النسيج الشحمي.
- ↑ يُثبِّط الأنسولين تحرك الركائز من النسج المحيطية ويعاكس أي تأثير للغلوكاغون من ناحية تفعيل ضخ الكبد للغلوكوز.





انخفاض غلوكوز الدم:

↓ يؤدي إلى تثبيط إفراز الأنسولين وبالتالي يكون تأثير الغلوكاغون مسيطراً على الكبد حيث يؤدي إلى ارتفاع الضخ الكبدي للغلوكوز وتشكيل الأجسام الخلونية (الكيتونية).

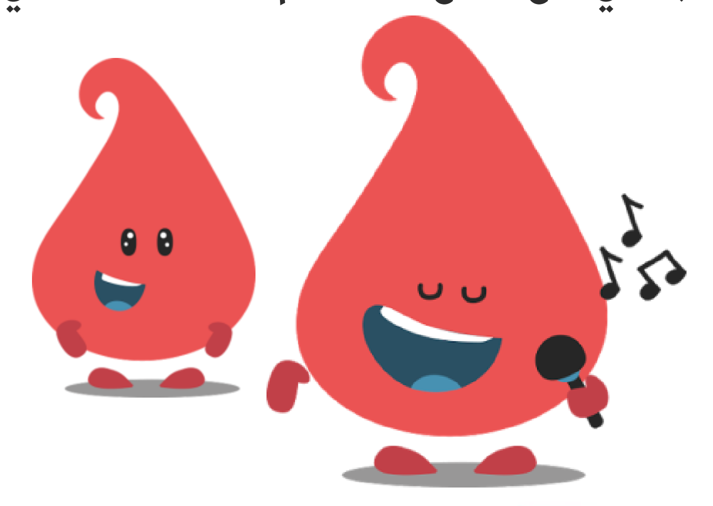
↓ في غياب الأنسولين: ينقص القبط العضلي للغلوكوز، ويزداد تحطم بروتينات العضلات، وتتحرك الشحوم من النسيج الشحمي.

↓ في حال استمرار نقص الأنسولين: لا يمكن تصفية الحمل الزائد من الغلوكوز وتتفعّل العمليات التي تزيد من استحداث الغلوكوز الكبدي من الحموض الأمينية والغليسرول، أو استحداث الخلون (الكيتون) من الحموض الدسمة، تحت تأثير الغلوكاغون.

في حالة الصوم Fasting state

بعد صوم ليل بأكمله:

- يقوم الكبد بدور أساسي في دعم مستويات سكر الدم عن طريق إنتاج أو ضخ السكر بنفس المعدل الذي تحتاجه النسج بوضع الراحة، ويتم قبط الغلوكوز واستخدامه بشكل أساسي من قبل النسج غير المعتمدة على الأنسولين من أجل قبط الغلوكوز، مثل الدماغ.
- يتم ضخ الغلوكوز الكبدي عن طريق عملية تحلل الغليكوجين Glycogenolysis تحت سيطرة الغلوكاغون حيث يؤمن مستوى ثابت من الغلوكوز لمدة 8 ساعات وسطياً.
- يقوم النسيج الشحمي بإطلاق الحموض الدسمة التي تؤمن الطاقة اللازمة للعضلات عن طريق أكسدتها ومن خلال كونها ركيزة لاستحداث الخلون الكبدي، فالمستويات المنخفضة من الأنسولين الموجودة (إفراز قاعدي 0.25-1 unit/ساعة) غير كافية لمنع إطلاق الحموض الدسمة من النسيج الشحمي، ولكنها كافية لمنع الانحلال الزائد للشحوم، واستحداث السكر، واستحداث الخلون، وبالتالي منع ارتفاع سكر الدم والحماض الخلوني.



عند استمرار الصيام أكثر من 24-60 ساعة:

- ينضب مخزون الغليكوجين الكبدي وترتفع مستويات الغلوكاغون بشكل تدريجي، وتنخفض مستويات الأنسولين أكثر، عندها يبدأ استحداث الغلوكوز كمصدر وحيد لإنتاج الغلوكوز.
- يتم استحداث السكر ضمن الكبد باستخدام بدائل أو ركائز مثل الحموض الأمينية وجلبها محيطياً من العضلات.

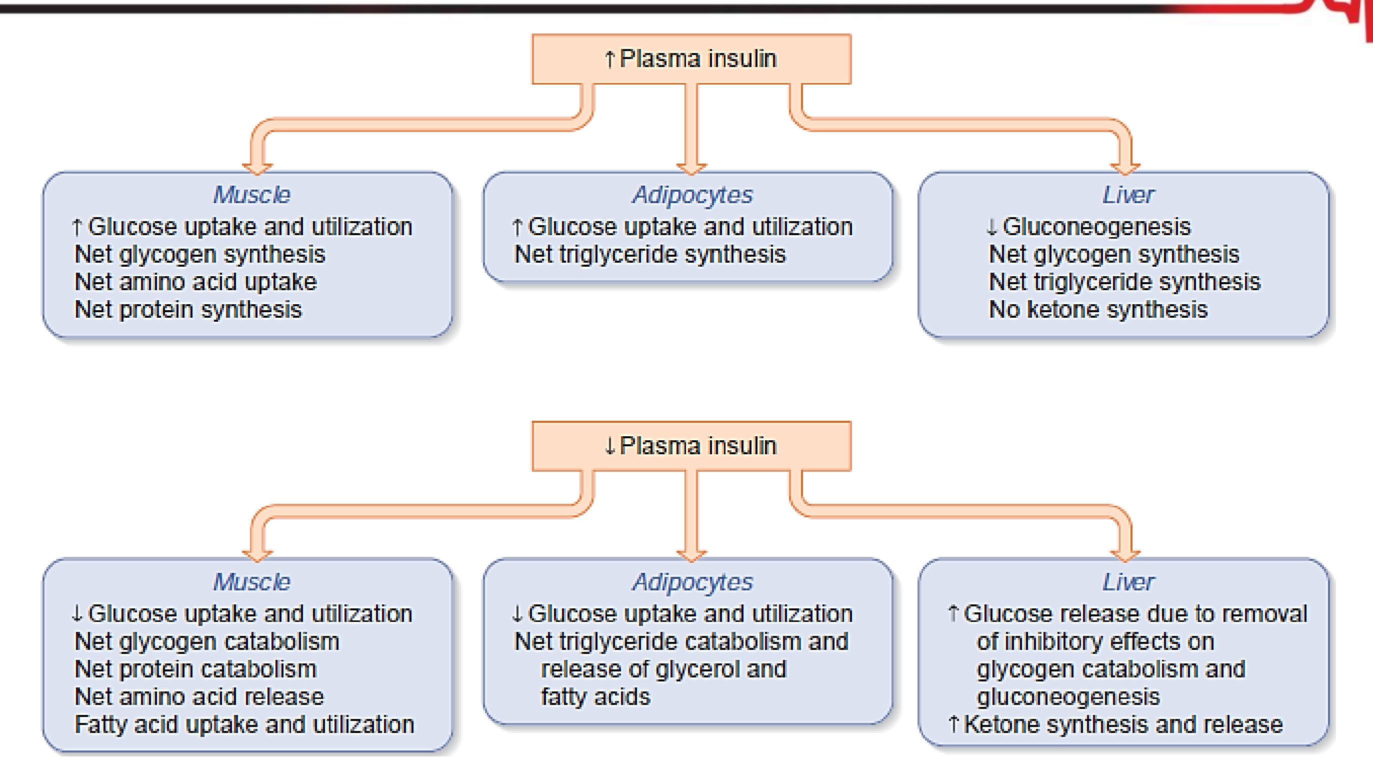
مع استمرار الصيام والجوع:

يتم الانتقال من استحداث الغلوكوز كمصدر للطاقة إلى إنتاج الأجسام الخلونية كمصدر بديل ويوفر 90٪ من الطاقة اللازمة للدماغ والذي يحتاج إلى 25٪ من حاجات الطاقة الاستقلابية القاعدية.

بهذا نرى أن هذه الآليات تسمح باستمرار الحياة من خلال المحافظة على بروتينات العضلات (من خلال تناقص تحطم البروتينات واستحداث السكر من الحموض الأمينية وزيادة تحرك الحموض الدسمة من النسيج الشحمي)، وإن هذه العملية تكون ممكنة مع ازدياد نقص (أي مع التناقص التدريجي) لمستويات الأنسولين، وبالتالي يقوم الكبد بتحويل الحموض الدسمة لأجسام خلونية وذلك تحت تأثير وسيطرة الغلوكاغون.

في حالة التغذية

- يزداد إفراز الأنسولين مع زيادة الوارد الغذائي وتأمين الغلوكوز اللازم، ويتثبط الغلوكاغون.
- يتثبط إنتاج الغلوكوز الكبدي واستحداث الخلون نتيجة التركيز العالي للأنسولين مقابل الغلوكاغون، وبالتالي فإن الأنسولين يحرّض خزن الغليكوجين الكبدي.
- يتفعل قبط الغلوكوز في النسج المعتمدة على الأنسولين (العضلات والنسيج الشحمي)، فيتم خزنه على شكل شحوم في النسيج الشحمي، وعلى شكل غليكوجين في العضلات.
- يحرض الأنسولين قبط الحموض الأمينية عند تناول وجبة غنية بالبروتينات، وتشكّل البروتينات في العضلات.



Condition of Stress في حالة الشدة

- يعمل الغلوكاغون والأبينفرين خلال دقائق لرفع مستويات سكر الدم، في حين أن تأثيرات الكورتيزول وهرمون النمو لا تشاهد قبل عدة ساعات (فهي المسؤولة عن التنظيم على المدى الطويل).
- يحرض الأبينفرين والكورتيزول وهرمون النمو إفراز الغلوكاغون في حين أن الأبينفرين فقط يثبط إفراز الأنسولين.
- يعمل الأبينفرين والكورتيزول وهرمون النمو مباشرةً على مستوى الكبد لزيادة الحصيل الكبدي من الغلوكوز، أما محيطياً فتعمل عن طريق تحريض انحلال الشحوم وتثبيط قبط الغلوكوز من النسج المعتمدة على الأنسولين.
- تؤدي حالات الشدة الحادة إلى فرط سكر الدم ينتج عن تضافر التأثيرات مجتمعةً للهرمونات المنظمة والمعاكسة لعمل الأنسولين.

تعمل الكاتيكولامينات والغلوكاغون وبشكل أقل الكورتيزول عند ممارسة التمارين بشكل مشابه لحالة الشدة حيث تجتمع معاً وتقوم برفع مستويات الغلوكوز، وقبطه من قبل العضلات عن طريق زيادة الإنتاج الكبدي من الغلوكوز وتحلل الشحوم؛ حيث أن هذه التأثيرات تتطلب مستويات منخفضة من الأنسولين والتي تسمح للعضلات باستخدام الغليكوجين العضلي المخزون كمصدر للطاقة.

دور استحداث الغلوكوز الكلوي في دعم الاستتباب الدموي للغلوكوز

- ❋ تحتوي الكلية والكبد على مجموعة الأنزيمات اللازمة من أجل رفع مستويات الغلوكوز (إما عن طريق استحداث السكر، أو عن طريق تحلل الغليكوجين).
- ❋ تساهم الكلية قليلاً بدعم مستويات سكر الدم بعد صوم ليلة كاملة، وهي تساهم بحوالي 50٪ من إنتاج السكر الداخلي المنشأ خلال فترة صيام أكثر من 40 ساعة.
- ❋ إن تحرر الغلوكوز من الكليتين محدود لأن مخزون الغليكوجين فيهما ضئيل جداً، هذه العملية تتفعل تحت تأثير الإبينفرين وتتثبط بالأنسولين ولا علاقة للغلوكاغون فيها.

الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب غدة البنكرياس

- يعرف مرض السكري بأنه مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية والتي تتظاهر على شكل ارتفاع في سكر الدم.
- ينتج ارتفاع سكر الدم هذا عن اختلال التوازن والتنظيم بين هرموني الأنسولين والغلوكاغون (أي أنه ينتج عن عوز وظيفي في عمل الأنسولين).

على الرغم من ارتفاع سكر الدم في حالة مرض السكري إلا أن خلايا الجسم تعيش حالة مشابهة لحالة الصيام، وذلك لأن الغلوكوز لا يستطيع دخول الخلايا، وبالتالي فإن الحوادث الخلوية التي تحدث تكون مماثلة لتلك الناتجة عن نقص الطاقة، رغم ارتفاع الغلوكوز في الدم، و كون أنزيم الغلوكاغون هو المسيطر.

ملاحظات ذكرتها الدكتورة

من المعتقدات الشعبية الخاطئة: يظن مريض السكري أن عدم تناوله الطعام يساعد على خفض سكره، ولكن في الحقيقة تزداد الحالة سوء لأن جسمه في حالة صيام ويدخل في الحلقة المعيبة، حيث يزداد إنتاج الغلوكاغون.

النظام الغذائي الصحي لمريض السكري: هو تناول 6 وجبات؛ 3 وجبات كبيرة وبينها 3 وجبات خفيفة لكي يكسر حلقة الصيام لديه حيث لا يبقى أكثر من 3ساعات بدون أكل.

إن تأثير الغلوكوز على خلايا بيتا أعلى من تأثير الفركتوز على خلايا بيتا، لذلك يستطيع مرضى السكري تناول جميع الفواكه ولكن لا يجب الإكثار منها لأن الفركتوز بكميات كبيرة يصبح تأثيره مشابهاً للغلوكوز.

تشمل معايير التشخيص:

1. سكر دم صيامي أكثر أو يساوي 126 مغ/دل.
2. سكر دم عشوائي في أي وقت أكثر أو يساوي 200 مغ/دل مع أعراض سكري.
3. سكر دم بعد حمل سكري فموي أكثر أو يساوي 200 مغ/دل (اختبار تحمل السكر Oral glucose tolerance test OGTT).
4. من الممكن الاعتماد في التشخيص على الخضاب السكري الذي يعطي فكرة عن وضع السكر من ثمانٍ أسابيع ويجب أن يكون أكثر ٪6.5 عند المصابين.

أمثلة (من الدكتورة):

- إذا جاء مريض سكر الدم لديه 127 مغ/دل، خضابه السكري 7% فإن إصابته بالسكري حديثة.

-إذا جاء مريض سكر الدم لديه 200 مغ/دل، خضابه السكري 9% أو 11% فإنه يعاني من سكري منذ زمن وغير معالج.

أسباب العوز الوظيفي في عمل الأنسولين:

- نقص في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا.
- نقص في الاستجابة لعمل الأنسولين على مستوى النسج المحيطية (المقاومة للأنسولين).
- زيادة الهرمونات المنظمة المعاكسة Counter Regulatory Hormone التي تعاكس عمل الأنسولين (الكورتيزول – الأدرينالين – هرمون النمو).

تأتي أهمية هذه العوامل الثلاثة ليس لأنها تساهم بشكل أساسي بتصنيف هذا المرض تحت أصناف فحسب، بل تساهم أيضاً في شرح مميزات التظاهرات السريرية لكل الأنماط الأخرى.

- أظهر مرض السكري ارتفاعاً حاداً في الفترة الأخيرة حيث وصلت نسبة الإصابة به حتى ٪10 ممن يتجاوز عمرهم الـ 20 سنة في الولايات المتحدة الأمريكية في سنة 2007.
- تظهر أكثر من ٪90 من حالات السكري لدى أشخاص لديهم أرضية وراثية للإصابة بالمرض وهو يصنف إلى نمط أول أو ثاني.

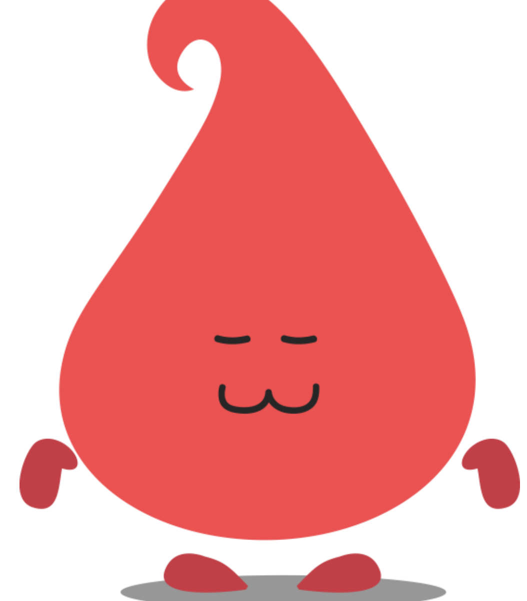
RBClinical

حالة سريرية:

- أتت مريضة بدينة بوجه بدري، لديها تشققات بطنية، تشتكي من عطش دائم، وبوال ليلي، إحساس بالوهن.
- **مناقشة الحالة:** لا نبدأ بمعالجتها على أنها مريضة سكري نمط 2، بل يجب ان نتأكد فيما إذا كان السبب نقصاً بالأنسولين أو عوز بالمستقبلات أو زيادة في الهرمونات المعاكسة للأنسولين.
- **التشخيص:** داء كوشينغ (فرط الكورتيزول).

السكري من النمط الأول Type 1 Diabetes Mellitus

- يؤلف فقط 10-5٪ من حالات السكري، أي أنه أقل شيوعاً من السكري نمط 2.
- يتميز **بتخريب مناعي ذاتي** لخلايا بيتا البنكرياسية محدثاً عوزاً شديداً في الأنسولين، ولكنه يكون لدى عدد قليل من المرضى **مجهول السبب**.
- تزداد حالات السكري في الحروب حتى في العائلات لا تحوي على سكري.
- هو النوع الأشيع عند الأطفال **أقل من 10 سنوات** بغض النظر عن العرق.
- يصيب غالباً الشباب الأصفر من عمر 30 سنة، وله قمتا حدوث: الأولى بين عمر 5-7 سنوات، والثانية عند البلوغ.
- يتظاهر المرض بعد عدة أيام أو أسابيع **ببوال وسهاف[1] وفقدان الوزن** وبالتالي ارتفاع سكر الدم وكذلك الأجسام الخلونية معلمة بذلك فقدان الأنسولين، وفي بعض الحالات تكون مهددة للحياة.
- **المعالجة لما سبق:** إعطاء الأنسولين.



[1] عطش.

السكري من النمط الثاني Type 2 Diabetes Mellitus

- يعتبر وباءً عالمياً وخاصة لدى الشعوب الأوروبية، حيث يُعتقَد أن 1/3 الأطفال الذين يولدون بعد سنة 2000 سوف تتطور لديهم إصابة بالسكري خلال حياتهم.
- يشكّل المصابين بهذا النمط القسم الأعظم من المرضى المصابين بالسكري (90-95٪)، ولهذا النمط من السكري مركب أو أرضية وراثية قوية جداً (أي تلعب الوراثة دوراً هاماً فيه).
- يرتبط حدوث النمط الثاني من السكري بالبدانة في كل المجموعات العمرية والعرقية على حدٍّ سواء (أي يمكن اعتبار البدانة كعامل بيئي يساعد على حدوث مرض السكري في حال وجود الأرضية الوراثية).
- يزداد انتشاره مع التقدم بالعمر (حوالي 20٪ من المصابين به يتجاوز عمرهم 65 سنة)، ولكنه قد يشاهد أيضاً عند الأطفال.
- كما يزداد حدوثه في المجتمعات التي غيرت من نمط حياتها (مثل دول الشرق الأوسط التي غيرت نظامها الغذائي حديثاً).
- يترافق هذا النمط مع ازدياد المقاومة للأنسولين على مستوى النسج الهدف، وهذا يعتبر حجر الأساس في إمراضيات السكري النمط الثاني (أي يوجد إفراز للأنسولين ولكنه لا يستطيع أن يعمل على مستوى النسج الهدف).
- إلا أنّ المصابين به غالباً تكون لديهم بقايا أنسولين تمنع من حدوث ارتفاع سكر دم حاد وتطور حماض خلوني.

> أحد معايير التشخيص للتفريق بين النمط 1 والنمط 2 (مثلا مريض عمره 25 أو 30) هو معايرة الأجسام الخلونية، لأنه لا تتشكل أجسام خلونية في السكري من النمط 2 إلا في حالات الإنتان الحادة أو في حالات نقص الوارد الغذائي مثلا)

- غالباً ما يكون المصابين به غير عرضيين (أي لا تظهر لديهم الأعراض) لعدة سنوات ويشخصون بعد 5-7 سنوات من الإصابة باختبار روتيني لسكر الدم، فقد أظهرت دراسة نخل population screening surveys في الولايات المتحدة الأمريكية أن 30٪ من حالات السكري نمط ثاني غير مشخصّة (حيث يتم تشخيص المرض في معظم الأحيان نتيجة شكوى من إحدى المضاعفات الناتجة عنه).

المعالجة:

عندما يتم التشخيص، يمكن اتخاذ تدابير مباشرة عند 70٪ من الحالات مثل تغيير نمط الحياة، الحمية، تمارين فيزيائية، السيطرة على الوزن، التخفيف من الحلويات والنشويات (تكون الاستفادة من هذه التدابير عند 10٪ من المرضى تقريباً) لكن أغلب الحالات تتطلب معالجة دوائية تتضمن:

1. الأدوية التي تحرض إفراز الأنسولين الداخلي غير المعتمد على مستويات الغلوكوز البلازمي (تعتمد على قنوات البوتاسيوم) مثل السلفونيل يوريا.
2. الأدوية التي تحرض إفراز الأنسولين الداخلي المعتمد على مستويات الغلوكوز البلازمي مثل الإنكريتينات.

الإنكريتينات هي هرمونات معوية تخفض من مستويات الغلوكوز في الدم عن طريق زيادة إفراز الأنسولين وتخفيض إفراز الغلوكاغون. ومن الإنكريتينات: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) و Gastric Inhibitory Peptide (GIP).

3. إنقاص المقاومة للأنسولين على مستوى الكبد أو النسج المحيطية (الميتفورمين أو الغليتازون).
4. التدخل عن طريق إنقاص الامتصاص المعوي للسكريات مثل استخدام مثبطات ألفا غليكوزيدات المعوي.

قد يحتاج بعض المرضى للمعالجة بالأنسولين لتحسين السيطرة على غلوكوز الدم.

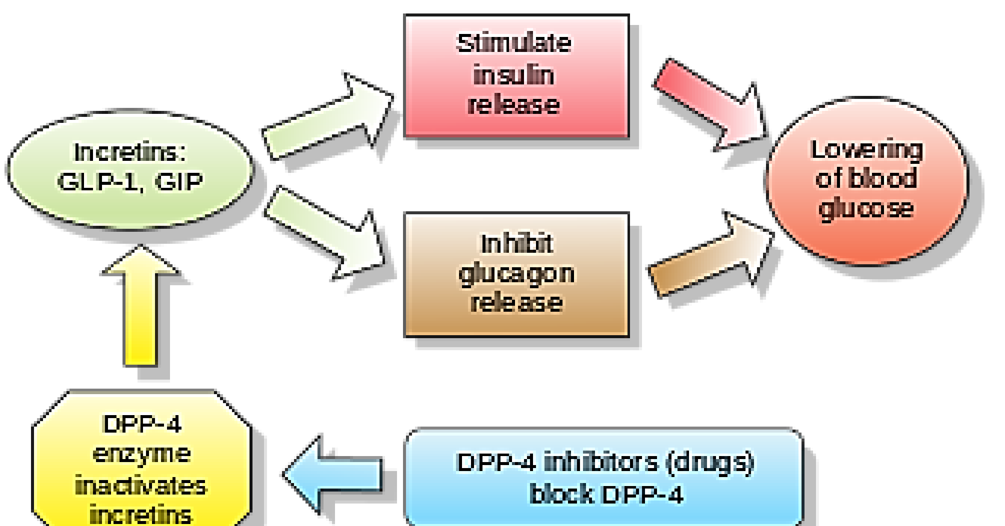
السكري الحملي

- يحدث عند النساء الحوامل بنسبة حدوث من 3-8٪ من الحوامل.
- أغلب المصابات به (50٪ منهم تقريباً) يملن لتطوير سكري من النمط ثاني.
- تحدث الإصابة غالباً في النصف الثاني من الحمل مسبوقاً بارتفاع مستويات الهرمونات مثل البرولاكتين، الكورتيزول، البروجسترون، والـ chorionic somatomamotropin وهي هرمونات تعاكس عمل الأنسولين.
- يكشف عنه باختبار روتيني مع اختبار تحمل السكر خلال الزيارة الأولى.
- غالباً يشاهد عند الحوامل البدينات وبعمر أكثر من 20 سنة مع قصة عائلية.

Main features	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes
Epidemiology		
Frequency in Northern Europe	0.02-0.4%	1-3%
Predominance	N. European Caucasians	Worldwide
	Caucasians	Lowest in rural areas of developing countries
Clinical characteristics		
Age	<30 years	>40 years
Weight	Low/normal	Increased
Onset	Rapid	Slow
Ketosis	Common	Under stress
Endogenous insulin	Low/absent	Present but insufficient
HLA association	Yes	No
Islet cell antibodies	Yes	No
Pathophysiology		
Aetiology	Autoimmune destruction of pancreatic islet cells	Impaired insulin secretion and insulin resistance
Genetic association	Polygenic	Strong
Environmental factors	Viruses and toxins implicated	Obesity, physical inactivity

أدوية السكري من النمط الثاني:

- كانت تعتمد أدوية السكري النمط الثاني على إغلاق قنوات البوتاسيوم في خلايا بيتا مما يؤدي إلى إفراز الأنسولين، ولكن هذه الأدوية تحفز إفراز الأنسولين سواء كان الغلوكوز مرتفعاً بالدم أم لا، لذلك فهي تضع المريض تحت خطر حدوث نوبات نقص سكر.
- أما الأدوية الحديثة للسكر وهي الغلبتينات Gliptins (مثبطات الـ DPP4[2]) ومنها السيتاغليبتين Sitagliptin، فيعتمد عملها على إفراز الهرمونات المعوية (الأنكريتينات) التي تحرض خلايا بيتا على إفراز الأنسولين وتثبط خلايا ألفا وتمنعها من إفراز الغلوكاغون وتعمل لمدة طويلة.



الغلوكاغون هو الهرمون الفعال عند مرضى السكري.

[2] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor

الآلية المرضية للسكري النمط الأول

- هو مرض مناعي ذاتي ينجم عن التدمير الانتقائي لخلايا بيتا المفرزة للأنسولين وهذا التدمير يتم بواسطة خلايا لمفاوية T نتيجة تعرُّفها على مستضدات خلايا بيتا.
- تتميز المراحل المبكرة من المرض بارتشاح الجزر بالخلايا اللمفاوية TCD4 وبالعات مفرزة للسيتوكينات وخلايا تائية سامّة TCD8 تحيط بخلايا بيتا المتنخرة.
- يحدث تدمير تدريجي لخلايا بيتا على مدى عدة سنوات، حتى تصبح كتلة خلايا بيتا غير كافية فتنتج أعراض عوز ونقص الأنسولين.
- عند التشخيص، قد تكون علامات الالتهاب والخمج ما زالت مستمرة في بعض الخلايا، ولكن بعض الجزر تكون ضامرة ومؤلفة فقط من خلايا ألفا مفرزة للغلوكاغون وخلايا دلتا مفرزة للسوماتوستاتين.

الأضداد المضادة للجزر والأنسولين

- تظهر في المراحل المبكرة للسكري من النمط الأول الأضداد المضادة للجزر والأنسولين ويستفاد من وجودها كواسمات تدل على حدوث التخريب في خلايا بيتا أكثر من كونها وسيطاً في عملية التخريب هذه (فلم يتم التأكد حتى الآن من دور هذه الأضداد في الآلية المرضية).
- تساعد هذه الأضداد حالياً في التمييز بين النمط الأول والثاني عند الأطفال الذين ترتفع لديهم هذه الأضداد.
- كما تساعد أيضاً في الكشف المبكر لأنها تظهر في المصل قبل تطور المرض.

من هذه الأضداد:

1. الأضداد المضادة للجزر *Islet cell autoantibodies (ICA)*:

والتي تشمل الأضداد الموجهة ضد:

- Glutamic acid decarboxylase (GAD)
- Phosphate-2-protein (IA2)

2. الأضداد المضادة للأنسولين: *Insulin autoantibodies (IAA)*

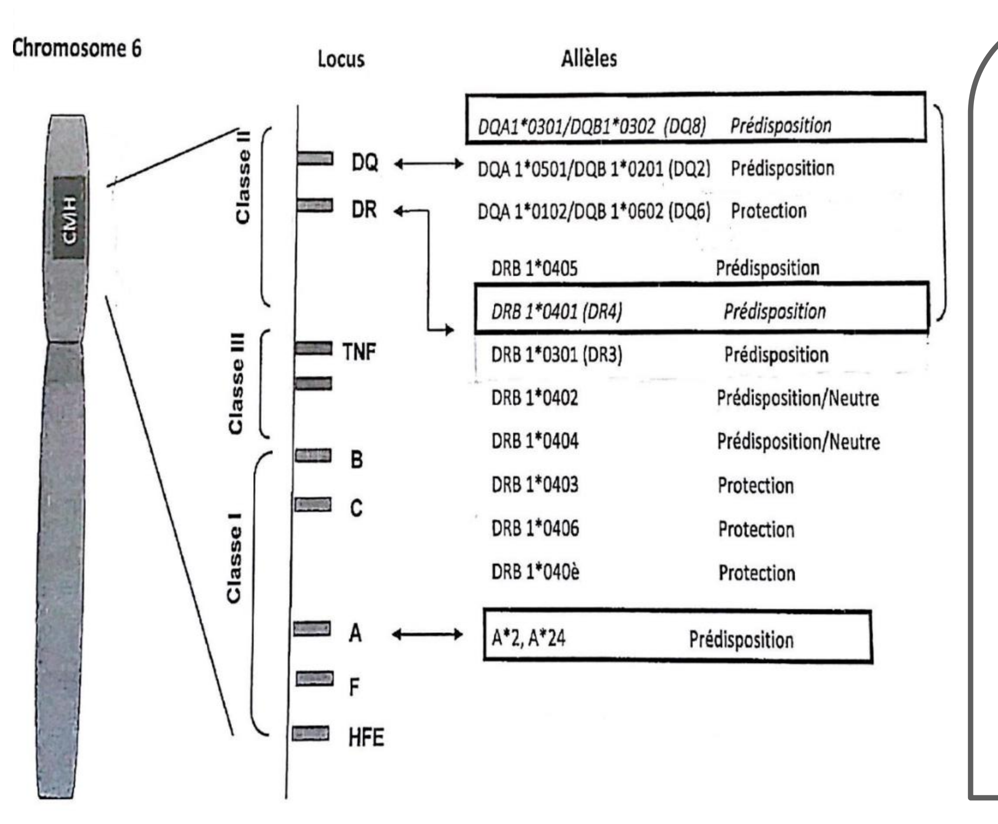
- كلا النوعين السابقين من الأضداد يكون موجوداً بنسبة 50٪ عند المرضى المُشَخصين حديثاً.
- تنبئ هذه الأضداد على إمكانية تطور المرض عند المرضى ذوي الدرجة الأولى من القرابة (70٪ من الأبناء الذين لديهم كلا نوعي الأضداد إيجابيّ، سوف يتطور لديهم السكري من النمط الأول خلال 5 سنوات) لأن ظهور الأضداد يتلوه عوز مستمر بإفراز الأنسولين استجابة للغلوكوز.

عندما يبدأ المرض تختفي عادة الأضداد المضادة للأنسولين، بينما تبقى الأضداد المضادة للجزر

- يرتبط 50٪ من التأهب الوراثي للسكري النمط الأول مع مورثات مركبات التوافق النسيجي HLA من الصنف الأول.

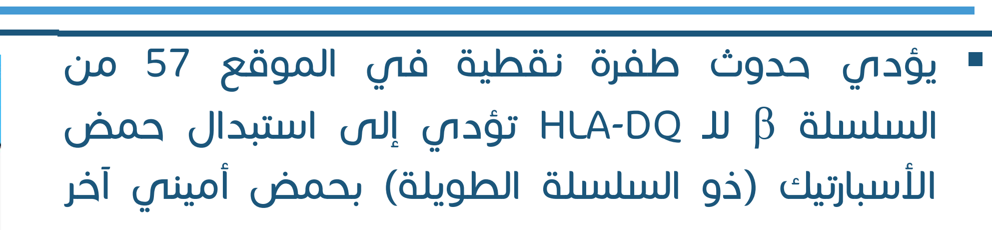
مركبات HLA الصنف الثاني يتم تعبيرها على سطح الخلايا المقدمة للمستضد كالبالعات، وهي تشكل مع مستضداتٍ أجنبية أو ذاتية مركبات (معقدات) تؤدي إلى تفعل الخلايا اللمفاوية TCD4 عن طريق التداخل مع مستقبلاتها.

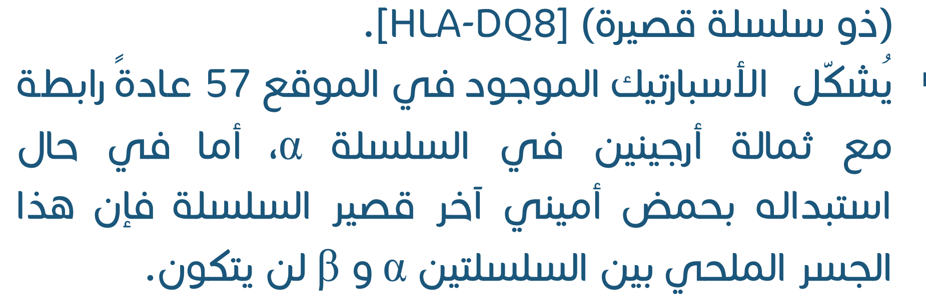
- الأليلات HLA-DR4, HLA-DQ8 من الصنف الثاني (والتي أكثر ما تتواجد عند القوقازيين "العرق الأبيض") لها ارتباط قوي مع خطر تطور السكري من النمط الأول، ولكن لم يتم تحديد
- جميع الأنماط من الـ HLA التي لها علاقة بالمرض.



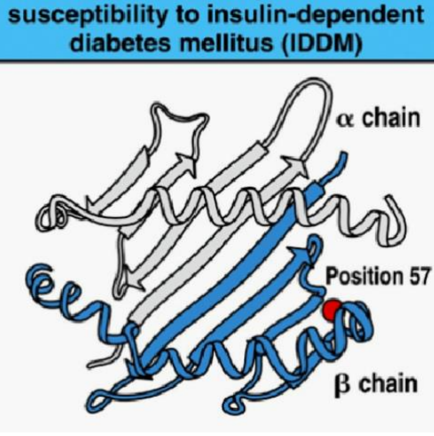
- توجد جينات معقدات التوافق النسيجي الأعظمي على الذراع القصير للصبغي 6، ومعظمها من معقدات التوافق النسيجي من النمط الثاني Class II.
- الجينان DQ8 و DR4 يؤهبان للإصابة بالسكري من النمط الأول
- الجين DQ2 يؤهب أيضاً للإصابة بالسكري من النمط الأول (وهذا الجين يكون موجوداً غالباً عند المصابين بالداء الزلاقي).
- وجود الجين DQ6 يؤمن حماية من الإصابة.
- بالإضافة لذلك فإن الجينين A2 و A24 من النمط الأول ClassI يوهبان لحدوث الإصابة.

إحدى النظريات الموضوعة حول الآلية المناعية في السكري من النمط الأول:





- يؤدي حدوث طفرة نقطية في الموقع 57 من السلسلة β لـ HLA-DQ تؤدي إلى استبدال حمض الأسبارتيك (ذو السلسلة الطويلة) بحمض أميني آخر (ذو سلسلة قصيرة) [HLA-DQ8].
- يُشكّل الأسبارتيك الموجود في الموقع 57 عادةً رابطة مع ثمالة أرجينين في السلسلة α، أما في حال استبداله بحمض أميني آخر قصير السلسلة فإن هذا الجسر الملحي بين السلسلتين α و β لن يتكون.



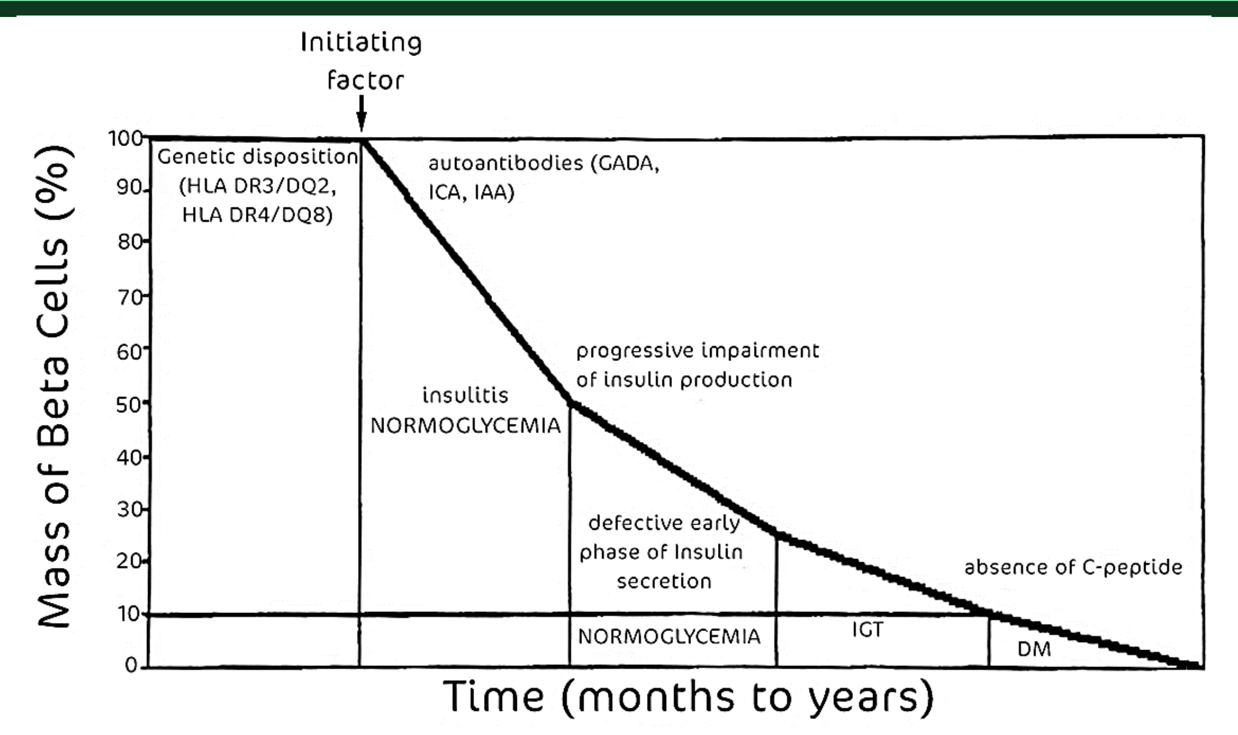
- وبالتالي فإن الـ HLA-DQ8 لن يتمكن من الارتباط مع الأنسولين، وتقديمه للخلايا التائية لتتعرف عليه على أنه ذات، وبتوفر عامل بيئي ملائم فستقوم الخلايا التائية بمهاجمة خلايا بيتا المنتجة للأنسولين على أنها جسم غريب.

- على الرغم من أن التأهب الوراثي يلعب دوراً واضحاً في تطور السكري من النمط الأول، فإنه لا يوجد تماثل في إمكانية الإصابة به عند التوائم الحقيقيين سوى بنسبة 50٪، مما يشير إلى وجود عوامل أخرى بالإضافة للتأهب الوراثي.
- كما تشير زيادة حدوث السكري النمط الأول بعد الحرب العالمية الثانية إلى وجود عوامل بيئية تلعب دوراً مهماً في تطور المرض.
- أوضحت بعض التجارب أن الإصابة ببعض الأخماج الفيروسية مثل التعرض للحصبة أثناء الحمل يساعد في تطور المرض عند الأشخاص الذين لديهم تأهب وراثي أو جيني.
- وقد اُقترِح أن الجواب المناعي لمستضد أجنبي قد يتسبب في تدمير خلايا بيتا إذا كان هناك أي تشابه بنيوي بينه وبين مستضدات خلايا الجزر وهذا يسمى بـ نظرية التشابه الجزيئي.

مثال: مستضد الـGAD:

- يتشابه بنيوياً مع بروتينات فيروس الكوكساكي.
- كما يتشابه أيضاً مع ألبومين البقر الذي يوجد في حليب البقر الذي يعتبر استهلاكه مبكراً في الطفولة عامل مؤهب لزيادة نسبة حدوث السكري النمط الأول في المستقبل (يُفضل عدم تناوله من قبل الرضّع قبل عمر السنة).

القصة المرضية للسكري من النمط الأول



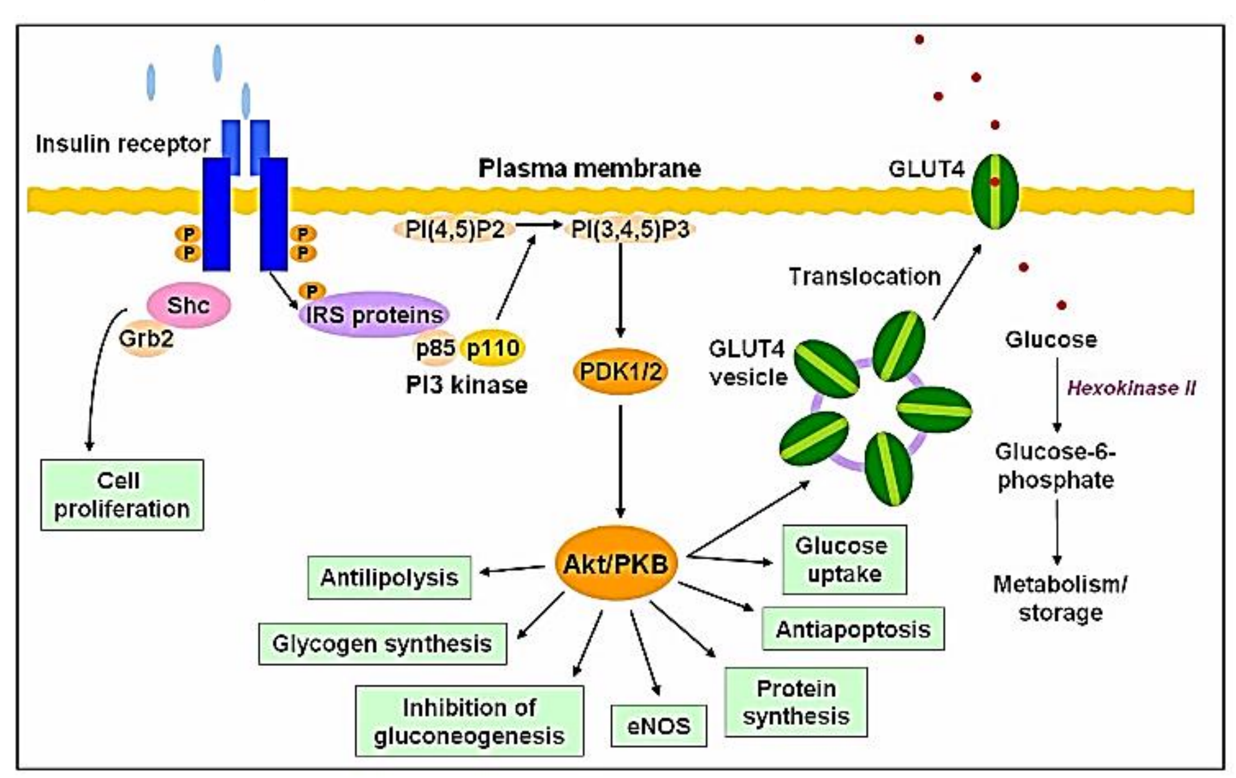
- **في المرحلة الأولى:** وجود تأهب وراثي للسكري من النمط الأول (خلايا بيتا طبيعية تماماً).
- **في المرحلة الثانية:**
  - يحرّض عامل بيئي معيّن على نشوء فعالية مناعية ذاتية، وظهور الأضداد المضادة للجزر والأنسولين في بلازما الدم، ويحدث في هذه المرحلة ما يسمى بالالتهاب الأنسوليني Insulitis، والذي ينتج عن هجرة الخلايا اللمفاوية والبالعات إلى جزر لانغرهانس واستقرارها فيها.
  - فعند أخذ مقطع نسيجي من البنكرياس في هذه المرحلة نجد أن الخلايا اللمفاوية تهاجم خلايا بيتا في جزر لانغرهانس، ولكنها لم تخربها بعد بشكل نهائي.
- **في المرحلة الثالثة:** يستمر التخريب التدريجي لخلايا بيتا ضمن جزر لانغرهانس، ويبدأ إفراز الأنسولين بالتناقص عن مستوياته الطبيعية، إلا أن مستويات سكر الدم لا تزال طبيعية.
- **في المرحلة الرابعة والخامسة:**
  - مع استمرار التخريب تتناقص كتلة خلايا بيتا الإجمالية، وعندما تصل إلى **أقل من 10٪** مما كانت عليه في الأحوال الطبيعية تحدث الإصابة بالسكري من النمط الأول (عدم تحمل السكر).

نلاحظ أن وجود 10٪ من كتلة خلايا بيتا وحدها كافية للحفاظ على مستوى طبيعي لسكر الدم.



آلية عمل الأنسولين

بعد ارتباط الأنسولين بمستقبلاته يوجد سبيلان يمكن أن تنتقل بهما الإشارة إلى الخلية:



1. السبيل الطبيعي: (سبيل الـ PI3 Kinase)

☑ يؤدي ارتباط الأنسولين مع مستقبلاته إلى فسفرة تلقائية **لثمالات التيروزين** (حموض أمينية موجودة بركائز مستقبل الأنسولين IRS).

☑ تؤدي هذه الفسفرة إلى ارتباط الحموض الأمينية لـIRS مع P85.

☑ هذا يؤدي إلى تفعيل **الفوسفاتيديل إينوزيتول 3 كيناز** (PI3 Kinase)، وينتهي ذلك بتفعيل **بروتين كيناز B** (PKB) الذي يتوسط كافة الاستجابات الاستقلابية لعمل الأنسولين.

☑ تتضمن هذه الاستجابات:

1. تحريض **قبط الأنسجة للغلوكوز** عن طريق انتقال حويصلات تحتوي على نواقل الـ GLUT4 إلى سطح الغشاء الخلوي.
2. تأثير مضاد للموت الخلوي المنظم.
3. زيادة تركيب البروتين.
4. إفراز أكسيد الآزوت NO الموسع للأوعية والمضاد للشدة.
5. تثبيط استحداث الغلوكوز.
6. زيادة تركيب الغليكوجين.
7. تثبيط انحلال الشحوم.

من الأعراض الأولية لمرض السكري سواء من النمط الأول أو من النمط الثاني هو فقدان الوزن بسبب غياب تأثير الأنسولين المضاد لانحلال الشحوم، وهو يشبه في ذلك مرضى فرط نشاط الغدة الدرقية.

2. السبيل المرضي: (سبيل MAP Kinase)

☑ يتم فيه فسفرة تلقائية لثمالات السيرين بدلاً من التيروزين بسبب زيادة الحموض الدهنية الحرة في الدم ومنافستها للغلوكوز على الاكسدة ضمن الخلايا، نتيجة فرط البدانة أو عوامل بيئية معينة.

☑ هذا يؤدي إلى تفعيل سبيل الـ MAP Kinase، الذي يتفعل فيه البروتين كيناز C (بدلا من B في السبيل الطبيعي) والـ Jun Kinase (JNK)

☑ يؤدي هذا السبيل إلى تفعيل تكاثر الخلايا العضلية ضمن بطانة الأوعية (تضيق الوعاء) وإفراز عوامل التهابية IL6 و TNFa وهو يتفعل عند الأشخاص الذين يكون لديهم ارتفاع بالغلوكوز والحموض الدسمة الحرة (البدينين) وله دور مهم في المقاومة للأنسولين.

☑ هذا السبيل يتفعل بشكل أساسي عن طريق الحموض الدسمة الحرة التي تنافس الغلوكوز على الأكسدة، بالإضافة إلى أسيل التميم أ وثلاثيات أسيل الغليسرول والسيراميدات (من اكتشاف العالم رندل)

الآلية المرضية للسكري النمط الثاني

- يعتبر هذا النمط وباءً عالمياً (90٪ من حالات السكري)، وهو يرتبط مع ارتفاع معدلات البدانة، فمن الواضح أن العوامل البيئية لها دور أساسي بتطور هذا المرض.
- كما أن المكونات الوراثية الكامنة وراءه تعتبر أقوى من تلك التي ترتبط بالنمط الأول، وهو مرض متعدد الجينات (أي لا يرتبط بجين واحد بل تؤثر به عدد كبير منها).
- ينتج هذا النمط عن خللين استقلابيين أساسيين:
  1) مقاومة النسج الهدف لعمل الأنسولين.
  2) عدم كفاية الأنسولين المفرز من خلايا بيتا البنكرياسية (نتيجة البدانة مثلاً وزيادة عدد الخلايا الشحمية التي تحتاج للأنسولين لدخول الغلوكوز إليها).
- تبدأ مقاومة الأنسجة للأنسولين وارتفاع مستويات الأنسولين في الدم قبل عدة عقود من ظهور المرض أو كشفه سريرياً.

- فسر الباحثون ذلك بفرضية أن المقاومة للأنسولين قد تكون موجودة كأذية أولية، ينتج عنها ارتفاع معاوض في إفراز الأنسولين، وفي النهاية يصبح البنكرياس غير قادر على تأمين الأنسولين اللازم، وبالتالي يبدأ ظهور السكري سريرياً ويسمى السكري المفتوح.
- المقاومة للأنسولين هي مفتاح وعامل مهم في الربط بين البدانة وفرط سكر الدم والسكري من النمط الثاني. ولفهم الآلية المرضية لهذا النمط يجب أن نتناول مفهوما السمية الشحمية والسمية الغلوكوزية.

أولاً: السمية الشحمية

- الأنسجة الشحمية هي المصدر الرئيسي للوسائط المسؤولة عن المقاومة للأنسولين وخاصة البدانة المركزية (البطنية) -أقل من تأثير البدانة المعممة-، **وذلك بعدة آليات:**

1) زيادة تحرر الحموض الدسمة الحرة التي تنقص من الحساسية للأنسولين على مستوى العضلات الهيكلية عن طريق التداخل مع سبيل Insulin Receptor Substrates IRS.

2) اضطراب في إفراز السيتوكينات المنتجة من النسيج الشحمي مثل:
   - **الأديبونكتين:** الذي يعتبر هرمون مضاد للسكري.
   - **اللبتين:** الذي يعمل مركزياً على مستوى مركز الشبع ويزيد الحساسية للأنسولين.

3) قيام الخلايا الشحمية المتضخمة بالإضافة للبالعات المنجذبة إلى داخل النسيج الشحمي (نتيجة إفراز الخلايا الشمية لمنتجات التهابية تجذبها مثل Macrophage Chemoattractant Protein (MCP-1)) بإفراز عوامل التهابية موضعية مثل الـ Tumor Necrosis Factor (TNF) والانترلوكين 6 (IL6) والذي يُظن أنه يمنع أو يحصر مستقبلات الـPPARγ.

> PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
>
> ويُسمّى أيضاً بمستقبل الغليتازون Glitazone[3]، حيث تزداد فعاليته بإعطاء مركبات الغليتازون الذي هو عبارة عن عامل استنساخ شحمي ينقص المقاومة للأنسولين عن طريق زيادة إفراز الأديبونكتين وإنقاص تحرر الحموض الدسمة الحرة، ولكن قلّ استخدام مركبات الغليتازون للعلاج لأنه لوحظ أنها تؤدي إلى سرطان البروستات عند الرجال وهشاشة العظام عند النساء.

ارتفاع الحموض الدسمة الحرة ← تفعيل سبيل السيرين ← إفراز عوامل التهابية ضارة مثل TNFa و IL6 ← حصر عمل مستقبلات الـPPARγ

[3] يُسمّى أيضا بالـ Thiazolidinedione

ثانياً: السمية الغلوكوزية

- تؤدي الزيادة المزمنة في مستويات سكر الدم إلى ما يسمى بالشدة التأكسدية، والتي تسبب تأثيرات سمية على خلايا الجسم كافة بما في ذلك خلايا جزر لانغرهانس وذلك بسبب تشكل الأوكسجين المفعل Reactive Oxygen Species (ROS).
- عندما تكون الـROS في الجسم ضمن الحدود الفيزيولوجية الطبيعية تساهم في الحفاظ على استقلاب تأكسدي متوازن في الجسم.
- وفي حال تراكمها لفترة طويلة تؤدي إلى شدة تأكسدية مزمنة تخرب خلايا الجسم وخاصة الخلايا بيتا ضعيفة المقاومة لعوامل التأكسد.
- هذه الشدة التأكسدية والمترافقة مع ارتفاع غلوكوز الدم سيؤديان إلى تخرب الأنسجة الوعائية والشبكية والكلوية والتي يعد تخربها من أهم أعراض التسمم الغلوكوزي.

GLUCOSE
Glucose-6-P
Fructose-1:6-bis-P
Glyceraldehyde-3-P
Sorbitol Metabolism
(4)
Glucosamine
Hexosamine Metabolism
(5)
Dihydroxyacetone
Glycerol-3-P
DAG
(2) PKC Activation
Enediol
α-Ketoaldehyde
(1)
1:3 bis-P-glycerate
Pyruvate
AcCoA
Oxaloacetate
(6) Oxidative Phosphorylation
Methyglyoxal
Glycation
(3)
ROS

- يفسر ذلك بأن الزيادة طويلة الأمد في مستويات الغلوكوز تؤدي إلى دخوله في سبل أخرى (غير سبيل تحلل السكر الطبيعي) مما يؤدي إلى إنتاج مواد ضارة بالجسم أهمها الـ ROS،

ومن هذه السبل: (تابع على المخطط)

1. سبيل تشكّل الألفا كيتو ألدهيد.
2. تفعيل Protein Kinase C وذلك نتيجة لزيادة الغليسيرول (السبيل المرضي).
3. التسكُّر Glycation.
4. استقلاب السوربيتول Sorbitol (الذي يؤدي إلى أذية مباشرة للخلايا البطانية الوعائية وتضرر غمد النخاعين للأعصاب).
5. الهكسوزأمين Hexosamine.
6. الفسفرة التأكسدية.

ونلاحظ بأن جميع هذه السبل ستؤدي في النهاية إلى تشكل الـ ROS.

- ينتج التأثير الضار للـ ROS من تأثيره على الجينات المسؤولة عن إنتاج الانسولين كما يسبب زيادة معدل الموت الخلوي المنظم لخلايا بيتا.

علاقة السمية الغلكوزية والشدة التأكسدية المزمنة بالتعبير الجيني لجين الأنسولين

- تؤثر السمية الغلوكوزية على التعبير الجيني لجين الأنسولين عن طريق التأثير على عوامل التنسخ التي تتدخل فيه (مثل الـ PDX-1 وَ Mafa) وبالتالي إلى خلل في تركيب الأنسولين.

Normal insulin gene expression

Defective insulin gene expression during chronic oxidative stress

العوامل الممرضة في السكري النمط 2

على عكس السكري من النمط 1 والذي ينتج عن خلل مناعيّ ذاتي، فإن الدراسات تشير إلى أن وجود عدة عوامل مسببة للسكري من النمط الثاني، حيث تُصاب خلايا بيتا باضطرابات تؤدي إلى فقدانها لوظيفتها وبالتالي الإصابة بالسكري نمط 2 ومن هذه العوامل:

1. عوامل جينية: (سنتحدث عنها بتفصيل أكبر في الفقرة القادمة)

تؤثر هذه العوامل على خلايا بيتا فتؤدي إلى:

- ✓ إنتاج غير كافي للأنسولين أو إنتاج أنسولين شاذ.
- ✓ تموت خلايا بيتا وبالتالي نقص في إنتاج الأنسولين.

2. العوامل البيئية:

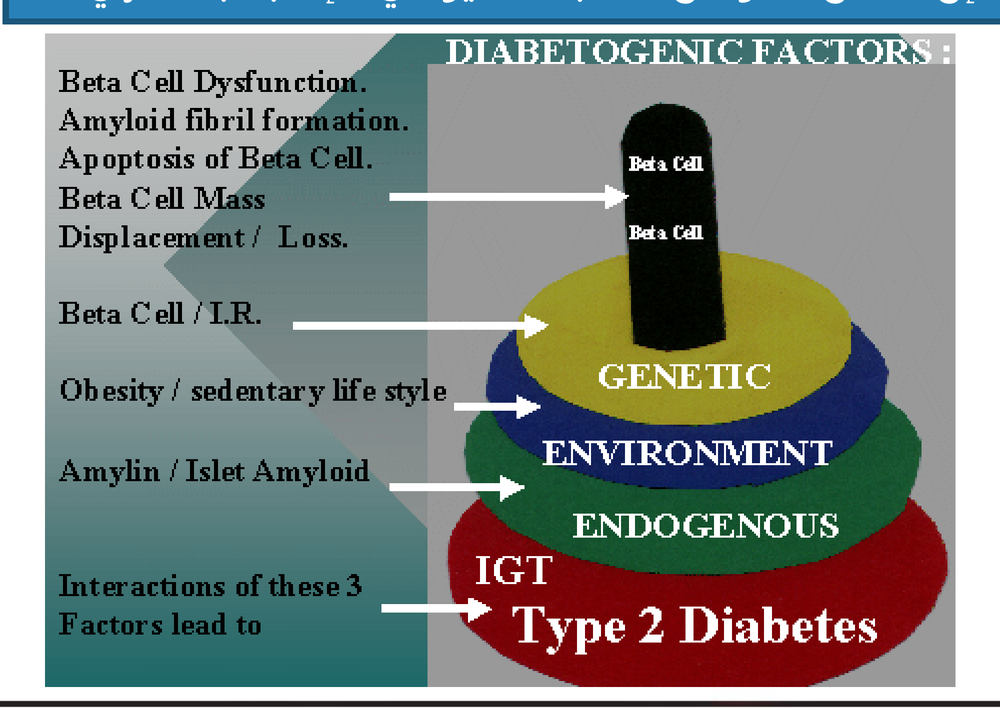
كالبدانة وبعض أنماط الحياة (التي تتسم بقلة الحركة).

3. عوامل داخلية:

مثل تراكم ألياف الاميلين.

الأميلين: هو هرمون تفرزه خلايا بيتا البنكرياسية، قد يترسب داخل خلايا بيتا على شكل سلاسل نشوية لسبب غير معروف فيمنعها من القيام بوظيفتها، وهو مشروع لعلاج مستقبلي لداء السكري.

إن تداخل العوامل السابقة سيؤدي للإصابة بالسكري II



العوامل الجينية في السكري من النمط الثاني

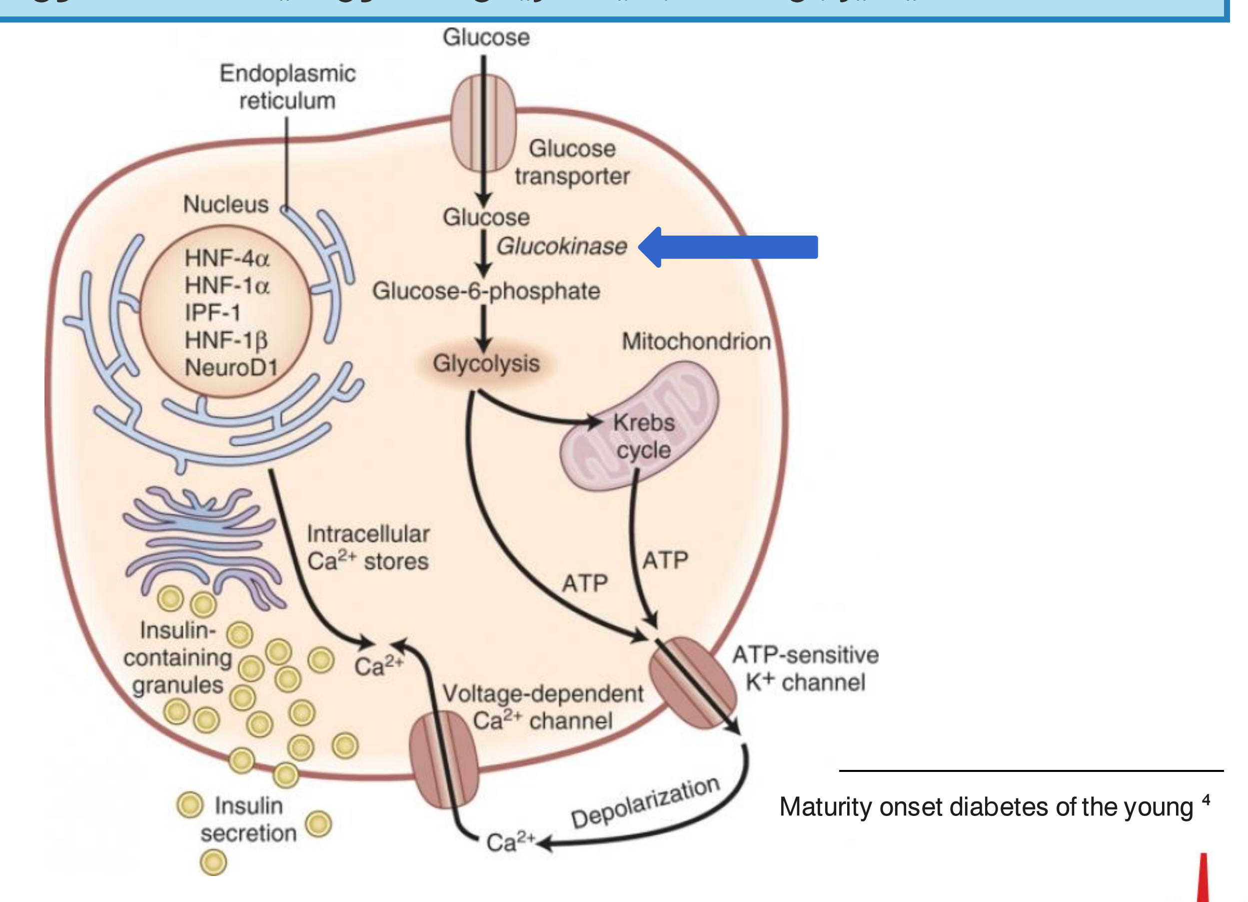
هناك العديد من الدراسات والبحوث لمعرفة السبب الجينات المرتبطة بالسكري النمط الثاني، وصنف هذا الداء حسب منشئه الجيني إلى:

أولاً: السكري من منشأ جيني وحيد

إن أحد أشكال السكري من منشأ جيني وحيد هو Mody[4]

- يتظاهر على شكل سكري نمط ثاني وهو ذو صفة وراثية جسدية مسيطرة.
- يكون مسؤول عن 1-5 ٪ من حالات السكري النمط الثاني.
- يتميز بنمط من السكري معتدل ومبكر عند أشخاص نحفاء قبل عمر 25 سنة
- يُلاحظ فيه غياب خلقي للغلوكوكيناز الذي يقوم بتحويل الغلوكوز إلى الغلوكوز-6-فسفات ويخزنه ضمن الخلية، ونتيجة لذلك تفقد خلايا بيتا حساسيتها لارتفاع الغلوكوز.
- سببه شذوذ وراثي في واحد من ستة جينات بنكرياسية تعود للغلوكوكيناز مستشعر الغلوكوز في خلايا بيتا، أو عوامل النسخ الخمسة لمختلفة.

> قد يختلط هذا المرض مع السكري من النمط الأول ويكمل الأطباء علاجه على أنه كذلك لكنه يتميز بأن الحالة البدنية للمريض لا تكون سيئة كالنمط الأول.



[4] Maturity onset diabetes of the young

ثانياً: السكري من منشأ متعدد الجينات [5]

هناك أنماط أخرى من السكري من النمط الثاني التي يُعتقد بأنها من **منشأ متعدد الجينات** وهذه الجينات هي بازدياد، وأكثرها شهرة:

1) PPARγ2
2) Calpain
3) Transcription factor 7 like 2 gene (TCF7L2).

1. Transcription factor 7 like 2 gene (TCF7L2):

وهو عبارة عن **مستقبل نووي** يتوسط Wnt (wingless) سبيل والذي ربما **يؤثر في إفراز الأنسولين** من خلايا بيتا بشكل مباشر أو غير مباشر عن طريق **تحريض إفراز ال GLP-1 المعوي** وبالتالي يعدل من المقاومة للأنسولين عن طريق التأثير على نضج الخلايا الشحمية.

2. Calpain:

ينظم إفراز الأنسولين عن طريق **التأثير على الموت المبرمج** لخلايا بيتا والتأثير على الحساسية للأنسولين عن طريق التأثير على تعبير **ناقل الغلوكوز GLUT-4** على مستوى العضلات الهيكلية.

3. PPARγ2:

هو أحد العوامل المنظمة **لإفراز السيتوكينات من الخلايا الشحمية**، ويتم التعبير عنه أيضاً في خلايا بيتا حيث يتوسط الزيادة في كتلة خلايا بيتا المحرضة بالنظام الغذائي العالي الدهون.



[5] اكتفت الدكتورة بتعداد الجينات أما شرحها فلم تتطرق إليه إلا أنه وارد في السلايدات.

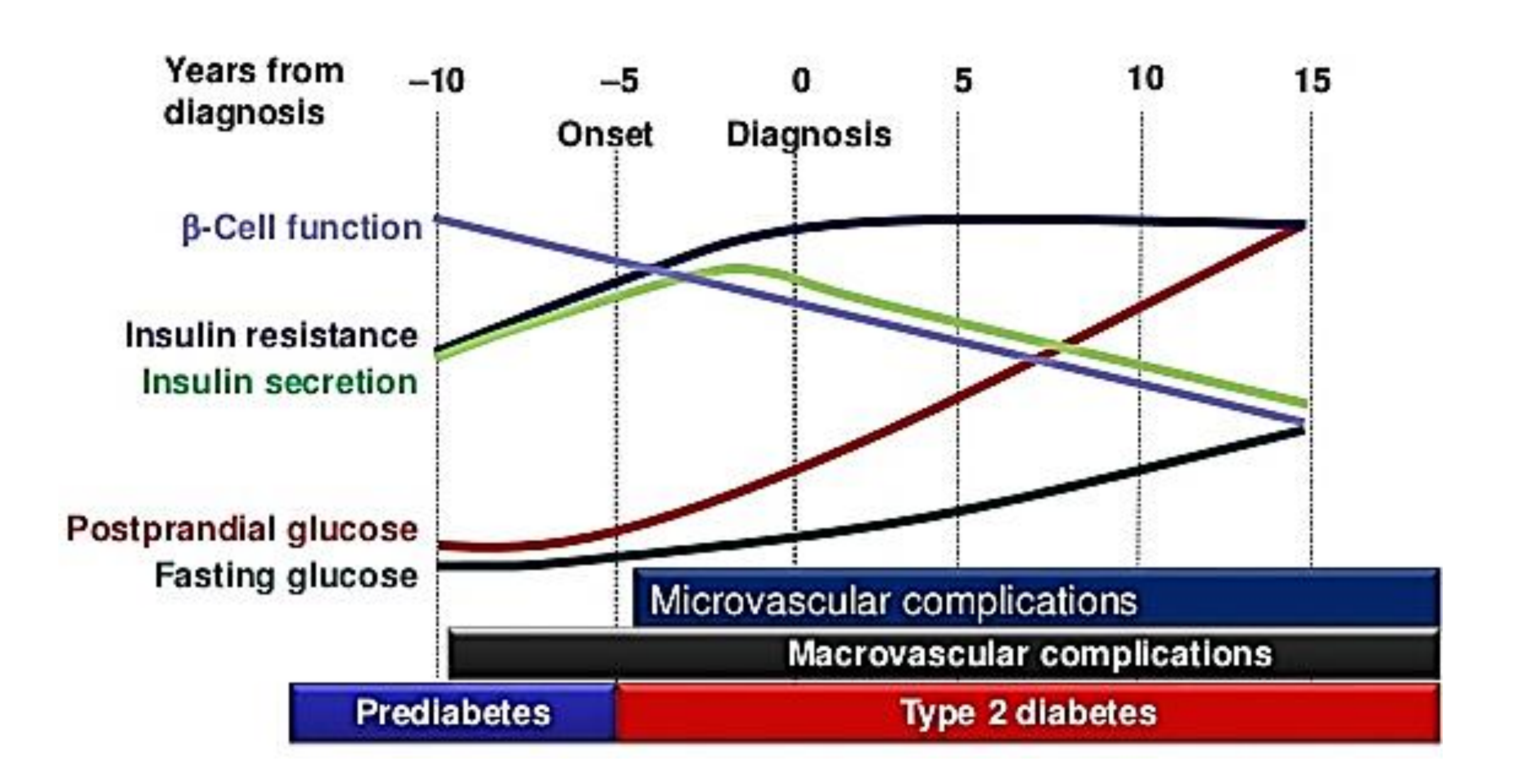
السكري والبدانة (لم يتم شرحه)

- إن أهمية البدانة كعامل مسبب للسكري النمط الثاني (85٪ من المصابين به بدناء) مؤكدة بدلالة أن **إنقاص الوزن** يستطيع أن يحسن أو حتى ينهي الاضطراب أو المرض.
- إن كتلة خلايا بيتا وبشكل طبيعي **تزداد عند المرضى البدينين** غير أنه لدى الذين يطورون اضطراب في تحمل السكر وبعدها سكري صريح فإن **الموت المبرمج لخلايا بيتا** يسبب انخفاض في كتلتها، ويُظن أن **التوضع الموضعي للأميلين Amylin** وهو أحد منتجات خلايا بيتا مساهمةً في هذه العملية.
- النقص الحاد في الطور الأول لإفراز الأنسولين والذي يسبق توقف الأنسولين استجابة لوجبة يحدث قبل بداية السكري الصريح.

العوامل المؤدية لخلل وظيفة خلايا بيتا في السكري من النمط الثاني

Etiology of β-Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes

القصة المرضية للسكري من النمط الثاني

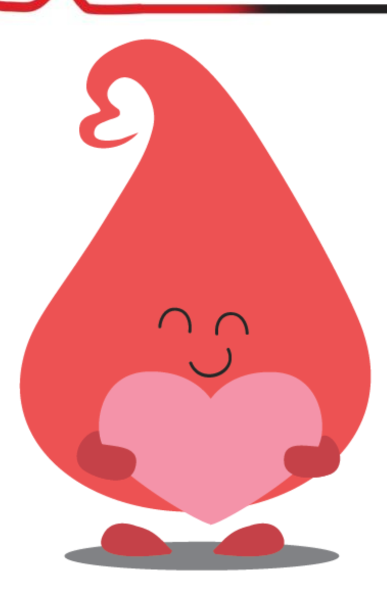


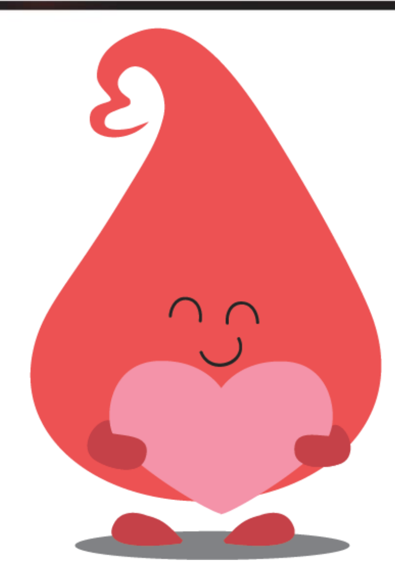
- تبدأ مقاومة الأنسولين قبل 10 سنوات من التشخيص ونلاحظ وجود البدانة أو ارتفاع سكر الدم ويكون هنا إفراز الأنسولين مرتفعاً.
- عند الاكتشاف يكون قد تبقى فقط 10 – 20٪ من كتلة خلايا بيتا فينقص نتيجةً لذلك إفراز الأنسولين.

تدعى المرحلة التي تسبق تشخيص السكري بأكثر من 5 سنوات بمرحلة ما قبل السكري وفي حال التدخل في هذه المرحلة عن طريق تغيير نمط حياة المريض قد نستطيع إيقاف مضاعفاته في المستقبل وفي هذه المرحلة نلاحظ النهم، التعرق أثناء الطعام، وجود البدانة، الأحساس بالتعب والوهن العام.

- إن الاختلاطات القلبية الوعائية تبدأ مبكراً جداً (منذ مرحلة ما قبل السكري) ومن هما تأتي أهمية التشخيص المبكر للسكري.
- اختلاطات الأوعية الصغيرة المصاحبة للسكري تبدأ قبل 5 سنوات من تشخيص السكري وقد تتظاهر بارتفاع الضغط الشرياني.





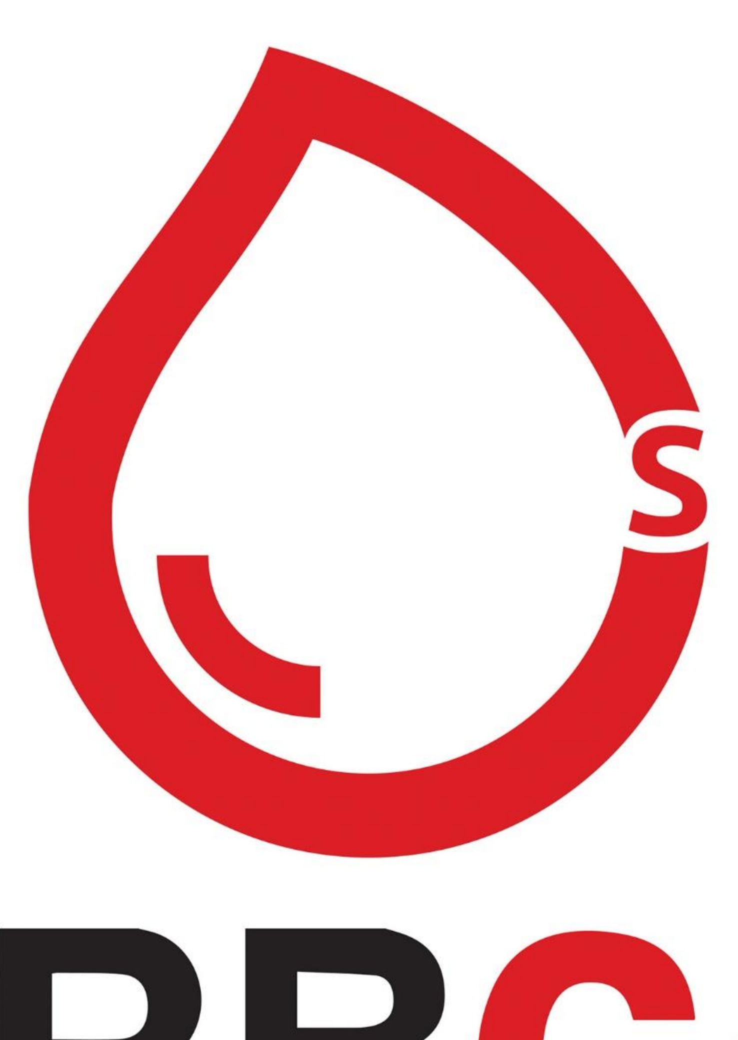


هنا تنتهي محاضرتنا ...

نلقاكم في المحاضرة القادمة ...

لا تنسونا من صالح دعائكم ...

بالتوفيق ^___^



RBCs